

## Importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatología de la anemia drepanocítica

### Importance of the adhesion molecules in the physiopathology of drepanocytic anemia

**DraC. Consuelo Macías Abraham; Lic. Lázaro del Valle Pérez; Lic. Beatriz Socarrás Ferrer; DrC. Porfirio Hernández Ramírez; DrC. José Manuel Ballester Santovenia**

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Se presentan los conceptos actuales de la importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatología de la anemia drepanocítica. Se describe el proceso inflamatorio subclínico permanente de la enfermedad en su condición basal, así como las diferentes alteraciones en la expresión de estas moléculas durante los episodios de crisis vasooclusiva. Se revisan los aspectos más importantes de la terapéutica actual sugiriendo una politerapia integrada futura. Se discute la importancia de la interacción drepanocito/endotelio vascular en el inicio de la respuesta inflamatoria como base fisiopatológica de la enfermedad en ausencia de procesos infecciosos.

**Palabras clave:** moléculas de adhesión, anemia drepanocítica, respuesta inflamatoria.

---

#### ABSTRACT

The current concepts of the importance of the adhesion molecules in the physiopathology of drepanocytic anemia are presented. The permanent subclinic inflammatory process of the disease in its basal condition, as well as the different alterations in the expression of these molecules during the episodes of vasoocclusive crisis, are described. The most significant aspects on the present therapy are reviewed and a future integrated polytherapy is suggested. The importance of the drepanocyte/vascular endothelium interaction in the onset of the inflammatory response is discussed as a physiopathological basis of the disease in the absence of inflammatory processes.

**Key words:** adhesion molecules, drepanocytic anemia, inflammatory response.

---

## INTRODUCCIÓN

Numerosas alteraciones del sistema inmune, tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, se han descrito en la anemia drepanocítica (AD). Existen evidencias de la presencia de un estado subclínico de inflamación constante de bajo grado, lo que se corresponde con los hallazgos de elevación de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, amilasa A sérica, orosomucoide y fibrinógeno. También están aumentados la proteína preamiloide, el leucotrieno C4, la  $\alpha_1$  glicoproteína, la transferrina, la  $\alpha_2$  macroglobulina y citocinas como la IL-1 y el TNF.<sup>1-9</sup> Existen leucocitosis y linfocitosis aún en condiciones basales que aumentan considerablemente durante las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD).<sup>10-11</sup>

La participación de los neutrófilos en este proceso se apoya en la concentración en el suero de mieloperoxidasa,<sup>12</sup> así como en la posibilidad de que la fagocitosis de los drepanocitos contribuya a la inflamación.<sup>13</sup> Además, estos polimorfonucleares presentan diversas anomalías como defectos en la locomoción, baja actividad oxidativa, escaso poder bactericida con pobre destrucción de *Candida albicans*, *Stafilococos aureos* y *Streptococo pneumoniae*.<sup>14</sup> Es interesante el hecho de que en estos enfermos los neutrófilos expresan niveles aumentados de CD64, el receptor de tipo I para la porción Fc de la IgG (FcγRI), y las células purificadas por este marcador son 7 veces más adherentes al endotelio vascular.<sup>15</sup>

Durante las CVOD se han encontrado niveles elevados de la prostaglandina E2 (PGE2), de conocido efecto inmunosupresor, y de endotelina 1, que induce la síntesis y liberación por los monocitos de TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos,<sup>16</sup> que pueden producir activación de diferentes tipos celulares y daño endotelial.<sup>17</sup>

### Moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica

Se ha corroborado por diferentes estudios moleculares que la interacción endotelio/eritrocito es mediada por las condiciones del flujo sanguíneo microvascular y la interacción mediada por las moléculas de adhesión expresadas tanto en los hematíes como en la membrana endotelial.<sup>18-22</sup> Existe un incremento en la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie leucocitaria así como en la membrana endotelial de los enfermos con CVOD por acción de diferentes citocinas.<sup>18,23,24</sup> El éstasis eritrocitario es determinante en la adhesión de los drepanocitos deoxigenados a la pared vascular que puede actuar independientemente o concurrentemente con las interacciones adhesivas.<sup>25</sup>

*Kaul* y colaboradores han demostrado por experimentos *in vitro* que los drepanocitos más jóvenes y deformables se adhieren a las vénulas poscapilares del endotelio en la microcirculación lo que provoca un enlentecimiento del flujo sanguíneo y el atrapamiento de los drepanocitos más densos y no deformables, lo que favorece la polimerización de la hemoglobina S tanto en los hematíes adherentes como los atrapados.<sup>26</sup> Aunque la expresión de las integrinas se pierde en las células rojas maduras, en los enfermos con AD el 25% de los eritrocitos más inmaduros, menos densos y deformables (reticulocitos de estrés) expresan los receptores de adhesión VLA-4, gpIIb/IIIa y CD36 lo que tiene una gran importancia

en la adhesión del hematíe al endotelio mediante las interacciones VLA-4/VCAM-1 fundamentalmente, el complejo CD36-trombospondina-CD36 endotelial o VNR y gpIIb/IIIa/ multímero del factor von Willebrand/ VNR directamente implicados en la patogenia de la crisis vasooclusiva en la AD. <sup>17,23,27</sup>

Existe un estado de activación en el sistema inmunológico durante la CVOD que se traduce en la expresión y función de múltiples receptores y en alteraciones en el comportamiento de las células que median la respuesta inmune celular y las células endoteliales, lo cual es favorecido por las infecciones que inducen inflamación, con el consiguiente incremento de la liberación de citocinas inflamatorias como la IL-1, 6, 10 y TNF a por los macrófagos e INFg por los linfocitos T y las células NK, lo que desencadena, no sólo la adhesión eritrocitaria al endotelio vascular, sino también la migración leucocitaria transendotelial al sitio de infección e inflamación provocando la adhesión del neutrófilo activado al endotelio y la obstrucción vascular. <sup>17,24, 26-28</sup>

Varios estudios plantean que los leucocitos son los principales mediadores de las CVOD. Se ha referido que la adherencia incrementada de los neutrófilos durante las mismas se asocia con el incremento de la molécula CD64 y no a las b<sub>2</sub> integrinas, L-selectina ni CD15 (15). Los monocitos están activados en la AD mostrando 34% más de IL-1b, 139% más de TNFa y un 40 % más de expresión en su membrana de CD11b que los monocitos normales e inducen la traslocación nuclear del factor kappa B endotelial por lo que se encuentran implicados en la activación del endotelio y el desarrollo de las CVOD. <sup>29</sup>

Un cuadro vasooclusivo mantenido favorece la activación plaquetaria y la deposición de fibrina provocando hiperplasia de la íntima y fenómenos obstructivos de grandes vasos implicados en las crisis del SNC y el síndrome torácico agudo de estos enfermos. Este fenómeno provoca la inducción y sobreexpresión de las moléculas de adhesión endoteliales E-selectina, P-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y la liberación de sus formas solubles, así como la circulación de células endoteliales activadas. <sup>29, 30-32</sup>

Esta interacción mantiene un estado de inflamación subyacente sistémico en el paciente con AD con obstrucción mecánica del flujo sanguíneo, cierto nivel de isquemia mantenida y daño hipoxémico, daño endotelial directo y activación de la coagulación. Estos cuadros obstructivos microvasculares que pueden transcurrir de manera subclínica y resolverse espontáneamente por la velocidad del flujo sanguíneo pueden perpetuarse en una CVOD mantenida. <sup>17,18, 22, 25, 27,28</sup>

Los niveles de VCAM-1s se encuentran elevados en los pacientes asintomáticos y se incrementan en las CVOD, lo cual está relacionado con la evolución de las mismas. <sup>29,30</sup> Algunos investigadores han encontrado correlación inversa entre los valores de VCAM-1s y los niveles de hemoglobina y han considerado que VCAM-1s podría estar involucrado en la hematopoyesis y sus concentraciones séricas reflejarían la actividad de la médula ósea; recientemente se ha descrito que no existe relación entre esta molécula soluble y la actividad eritropoyética cuando se compararon los valores de VCAM-1s con los valores de marcadores eritropoyéticos como la eritropoyetina, el GM-CSF, la IL-3 y el receptor soluble de transferrina por lo que podemos afirmar que estos valores no reflejan la liberación de células jóvenes eritrocitarias a la circulación. <sup>32</sup>

La expresión elevada de Mac-1 por los neutrófilos y la L-selectina por los linfocitos y monocitos se relaciona con complicaciones de la enfermedad. <sup>27</sup> Elevados niveles de CD18 se expresan en los neutrófilos en los enfermos con neuropatía. <sup>32</sup> En los pacientes con CVOD se observan niveles elevados de L-selectina en los monocitos

en comparación con los basales y la expresión de LFA-1 en monocitos, neutrófilos y linfocitos disminuye con el tratamiento de hidroxiurea.<sup>32</sup>

La molécula CD47 (que pertenece a la superfamilia de las Igs) es un receptor eritrocitario para la trombospondina, que se expresa tanto en eritrocitos SS inmaduros como maduros, probablemente el CD47 se une a la trombospondina y estimula una cascada de activación que culmina con la activación de VLA-4, receptor que se expresa en los reticulocitos, así VLA-4 pudiera mediar una interacción de más alta afinidad con la trombospondina.<sup>33</sup>

La glicoproteína Lutheran (Lu), también conocida como molécula de adhesión celular basal, es un receptor de la superfamilia de las Igs para la isoforma de laminina que contiene la subunidad  $\alpha_5$  en los eritrocitos SS, que se expresa también en las células musculares, en las células epiteliales y en procesos patológicos como los tumores de diversos tejidos. Se sobre-expresa en general en los eritrocitos SS pero particularmente en los de baja densidad o los más jóvenes, sin embargo es paradójico que los eritrocitos SS más densos los cuales están mayormente representados en las células más viejas se adhieren mejor a la laminina inmovilizada.<sup>34-36</sup>

La proteína LW (ICAM-4) es capaz de unirse a varias formas de integrinas generalmente expresadas en leucocitos y otros tejidos, entre ellas a VLA-4 y a aquellas integrinas que contienen en su estructura la cadena alfa-V. *Kaul* y colaboradores demostraron que los eritrocitos SS se unen primero a la integrina  $\alpha_v\beta_3$  (receptor de la vitronectina) de las células endoteliales expuestas al factor activador de plaquetas.<sup>35,37</sup>

Otras proteínas de la superfamilia de las Igs de funciones aún desconocidas son las moléculas CD108 y CD147. Recientemente se ha demostrado que son necesarias para que el glóbulo rojo atraviese el lecho esplénico y retorne a la circulación.<sup>35</sup>

Estudios realizados sobre la expresión de las glicoproteínas LW y Lu durante la eritropoyesis con células progenitoras hematopoyéticas han mostrado que la expresión de LW precede a Lu, lo que ha sugerido que la molécula LW en los eritroblastos interactúa con la molécula VLA-4 de los macrófagos y estabiliza los islotes eritroblásticos en la médula ósea normal y la molécula Lu podría facilitar el tráfico de las células eritroides maduras al endotelio sinusoidal que expresa laminina  $\alpha_5$ . Los niveles de LW y Lu están incrementados en los drepanocitos y los mismos se adhieren a la laminina  $\alpha_5$  lo que ha sugerido que ambas moléculas podrían contribuir a los eventos vasooclusivos.<sup>37</sup>

El sistema inmunológico regula a través de las diferentes citocinas liberadas por los fenómenos de inflamación subyacente y procesos infecciosos, la expresión de las moléculas de adhesión de manera similar en los leucocitos y las células endoteliales.

La oclusión vascular es el factor esencial en la morbilidad y mortalidad de los enfermos con AD lo cual se encuentra relacionado directamente con la heterogeneidad o subpoblaciones de los hematíes circulantes en estos enfermos. En la actualidad se ha corroborado por diferentes estudios moleculares que la interacción endotelio-eritrocito es mediada por moléculas de adhesión expresadas tanto en los hematíes como en la membrana endotelial (fundamentalmente por la interacción VLA-4/VCAM-1) y que existe un incremento de la expresión e inducción de las moléculas que se expresan en la superficie eritrocitaria (VLA-4 y Lutheran) y leucocitaria (ICAM-1), así como en la membrana endotelial (VCAM-1, ICAM-1 y CD34) de los enfermos.<sup>17-27</sup> Aún cuando la oclusión vascular es la consecuencia de

la polimerización de la hemoglobina S, se han implicado otros procesos que incluyen las interacciones entre hematíes, leucocitos, proteínas plasmáticas y componentes de la pared vascular lo que desencadena isquemia, daño tisular e inflamación en diferentes tejidos y órganos.<sup>24,30,32,34,38</sup>

En un estudio realizado en nuestro grupo de trabajo, se observó en ambos grupos de enfermos, en estado basal y con CVOD, una disminución significativa en la expresión en las células mononucleares (CMN) de las moléculas LFA-1 (cadena alfa CD11a) y VLA-4 (CD49d / CD29), así como una disminución de LFA-1 en los neutrófilos de los pacientes en estado basal y una disminución de la expresión de la molécula L-selectina en CMN y neutrófilos de pacientes en estado basal lo que corresponde con lo anteriormente descrito.<sup>30,39</sup> Todo esto pudiera explicarse por el hecho de que en los pacientes con AD se han descrito alteraciones variables tanto cuantitativas como cualitativas del sistema inmune celular que demuestran cierto grado de inmunodeficiencia<sup>40-46</sup> y la expresión disminuida de estas moléculas de adhesión, pudiera ser otra manifestación de inmunodeficiencia secundaria en una enfermedad crónica debido a las infecciones recurrentes, por el uso de terapia transfusional inmunosupresora y las alteraciones de la inmunorregulación demostradas en la misma.<sup>47,48</sup>

Se han observado diferencias significativas en la mayor expresión de las moléculas LFA-1, L-selectina e ICAM-1 en los neutrófilos de los enfermos con CVOD, lo que se corresponde con lo encontrado por otros autores en enfermos con complicaciones<sup>34</sup> en oposición a otros que no encontraron incremento de la molécula L-selectina en los neutrófilos durante las crisis.<sup>15</sup> Este aumento de la expresión de la L-selectina en los neutrófilos en los enfermos con CVOD es de gran interés para la comprensión de la fisiopatogenia de las crisis. Se conoce que en condiciones de éstasis eritrocitaria existe un efecto proactivatorio de la L-selectina en la adhesión celular y una acción sinérgica fisiológica de la IL-8 en la estimulación de la expresión de esta molécula, lo que favorece la adhesión celular y la migración transendotelial.<sup>49</sup> La estimulación de la L-selectina favorece el rodamiento y reclutamiento de los neutrófilos, estimulando la cadena respiratoria,<sup>49</sup> lo que es de gran interés porque la molécula L-selectina se encontró disminuida en los neutrófilos en estado basal<sup>28</sup> y su incremento en las CVOD asociado a la neutrofilia indica la mayor activación de estas células durante los fenómenos de vasooclusión que hacen que conjuntamente con los mecanismos mediados por los hematíes faciliten la oclusión vascular de estos pacientes.<sup>15,24,34</sup> Los PMN no inician la vasooclusión pero contribuyen a que culmine la misma, ya que por su poder oxidativo destruyen las células endoteliales, exponiendo la membrana basal lo que favorece la adhesión plaquetaria.<sup>24</sup> Los neutrófilos de pacientes con AD son más adherentes a la FN que los de los individuos normales, los drepanocitos se adhieren a los PMN provocando el estallido respiratorio y se han observado PMN asociados a las células eritrocitarias, a plaquetas y trombos de fibrina ocluyendo los sitios involucrados,<sup>24</sup> lo cual es aún más importante si consideramos que en experimentos realizados en ratas se ha observado que el bloqueo de la unión eritrocito-endotelio a través de la vía de interacción VLA-4/VCAM-1 con AcMo anti VLA-4 a nivel endotelial, ha mostrado que la FN es un contrarreceptor para la molécula VLA-4 eritrocitaria.<sup>24</sup> Esto puede sugerir la interacción de ambos tipos celulares, PMN activados y eritrocitos, durante el fenómeno vasooclusivo que involucren a la molécula VLA-4 u otro receptor relacionado.

Asociado a los niveles elevados de neutrófilos en las CVOD, encontramos también niveles elevados de la molécula ICAM-1.<sup>24</sup> Esta molécula puede inducirse a nivel del endotelio por el factor de crecimiento del endotelio vascular y otras citocinas y es responsable de la firme adhesión de los mismos en la transmigración endotelial, favoreciendo el reclutamiento leucocitario durante el proceso inflamatorio.<sup>24</sup> La adhesión de reticulocitos al endotelio causa éstasis leucocitario y cambios en el

patrón del flujo sanguíneo favoreciendo la adhesión firme de los leucocitos al endotelio a través de sus contrarreceptores endoteliales como ICAM-1.<sup>26</sup>

El incremento de la molécula CD57 (marcador de las células NK) en las CVOD se puede explicar por la respuesta del sistema inmune natural frente a un proceso inflamatorio, así como a la liberación de INFg por linfocitos y células NK durante las CVOD,<sup>24</sup> lo que provocaría un mecanismo de retroalimentación positivo en el número de estas células. Lo anterior asociado con el porcentaje elevado de células NK que se adhieren al endotelio;<sup>50-52</sup> el incremento de su capacidad de adhesión al ser estimuladas por citocinas por las vías de interacción LFA-1 y VLA-4;<sup>48-51</sup> el incremento de la expresión de ambas moléculas en estas células activadas, su capacidad de adherirse a la FN y de agregar entre ellas por la vía de la molécula VLA-4,<sup>50</sup> nos permite sugerir que este tipo celular está implicado en las CVOD. La vía de interacción fundamental de estas células con el endotelio es VLA-4/VCAM-1, la cual corresponde con la utilizada por los eritrocitos, lo que sugiere que exista interacción entre ambos tipos celulares de la misma forma que existe interacción entre los neutrófilos, monocitos y plaquetas con los eritrocitos durante las CVOD en el mecanismo fisiopatológico de la AD.

El aumento de las moléculas ICAM-1 (CD54), CD34 y VCAM-1 (CD106) en las CMN y sangre periférica de los pacientes en estado basal, demuestran la presencia de un estado de activación leucocitaria y endotelial permanente determinado por la continua inflamación subclínica existente en el estado basal,<sup>23</sup> y el incremento significativo de ICAM-1, CD34 y VCAM-1 en la sangre periférica de los pacientes en crisis en relación con los pacientes en estado basal reflejan la activación de monocitos, linfocitos, neutrófilos y de células endoteliales durante las CVOD, y la liberación de estas últimas a la periferia como se ha descrito por algunos autores.<sup>30,31,52</sup>

El incremento de la molécula VCAM-1 en ambos estados clínicos y su incremento significativo en las CVOD es de gran importancia si se considera que esta molécula es indispensable en la progresión de las crisis en la unión con su contrarreceptor VLA-4 en la membrana de los hematíes y en la adherencia de los neutrófilos, linfocitos B, T y monocitos a la membrana endotelial activada en el proceso inflamatorio provocado por la vasooclusión.<sup>24</sup> El incremento de la expresión de VCAM-1 en el endotelio vascular de la retina se asocia con una infiltración 20 veces mayor de PMN en la misma<sup>24</sup> lo que contribuye a la retinopatía existente en estos enfermos y cuyo conocimiento pudiera contribuir a la utilización de medidas preventivas y terapéuticas teniendo en cuenta el desarrollo de nuevos medicamentos que pueden disminuir esta adhesión. Recientemente se han descrito variantes en el gen VCAM-1 y existen evidencias preliminares de que el alelo VCAM-1 G1238C podría estar asociado con una menor posibilidad de derrame cerebral en el paciente con AD, lo cual confirma que las variantes genéticas de VCAM-1 pueden influir en el pronóstico de estos enfermos y quizás la cuantificación de los efectos acumulativos de todas las variantes de este *locus* permitan dilucidar la patogénesis de eventos cerebrovasculares en la enfermedad. Esto nos permitiría identificar los enfermos susceptibles de tratamientos preventivos.<sup>53,54</sup>

Nuestros resultados demostraron la activación de los monocitos en el fenómeno vasooclusivo. Los monocitos son activados en la AD y esta activación puede ocurrir por un incremento de la eritrofagocitosis de eritrocitos senescentes, por micropartículas eritrocitarias que activan la respuesta inflamatoria, por la hemoglobina liberada de los hematíes y oxidantes derivados de grupos hemo, así como por la acción de las citocinas.<sup>28</sup> Las plaquetas se adhieren a los monocitos a través de la interacción GpIIb/IIIa plaquetaria/ trombospondina.<sup>47</sup>

Una expresión elevada de la molécula VLA-4 se ha observado en los precursores eritroides de enfermos con hemoglobina SC y SS.<sup>23,24,55,56</sup> El incremento significativo de la expresión de la molécula VLA-4 en la fracción rica en reticulocitos en los pacientes en estado basal, se debe a la presencia de la misma en hematíes más inmaduros o menos densos.<sup>57</sup> El incremento de la expresión de la molécula Lu en la fracción rica en reticulocitos en ambos grupos de pacientes en estado basal y en crisis también concuerda con lo descrito por otros investigadores.<sup>18,19,55</sup> El significado de este incremento no ha sido bien estudiado aunque datos recientes muestran que en la AD, esta molécula se une a VLA-4 y a αV integrinas sugiriendo que desempeña un importante papel en la vasooclusión.<sup>18-19</sup> Probablemente la mayor expresión de la molécula Lu, receptor para la laminina en los hematíes menos densos, esté relacionada con la mayor participación de los mismos en la adherencia de los eritrocitos al endotelio vascular durante el fenómeno vasooclusivo.

*Kaul* y colaboradores han descrito que la adherencia de los hematíes menos densos inicia el proceso vasooclusivo pero las células más densas son atrapadas posteriormente en los sitios de adherencia de los reticulocitos.<sup>26,58</sup> *Setty* y *Stuart* han encontrado que la interacción VLA-4 /VCAM-1 es responsable de la interacción in vitro de la adherencia de células densas y reticulocitos al endotelio macrovascular y microvascular.<sup>18,57</sup> Se debe considerar por tanto que la fracción más densa de hematíes de pacientes en CVOD que expresan también VLA-4, no se detectaron en su totalidad en sangre periférica por encontrarse también atrapados en la microcirculación.

En nuestro estudio no se incluyeron enfermos con signos de infección, ni infecciones en los tres meses anteriores al mismo, por lo que los resultados obtenidos no tienen como base fundamental las infecciones recurrentes o subclínicas generando un proceso inflamatorio secundario, sino la inflamación vascular característica de la enfermedad producto de las alteraciones generadas por los drepanocitos. Un mecanismo importante por el cual la inflamación vascular contribuiría a las crisis vasooclusivas es a través de una expresión elevada del factor tisular y la activación del sistema de la coagulación. El factor tisular se encuentra elevado en las células endoteliales circulantes de los pacientes con AD y aún es mayor en los enfermos con CVOD.<sup>28</sup>

Si se consideran una serie de factores asociados como son: adherencia de los eritrocitos a los grandes y pequeños vasos a través de las moléculas de adhesión eritrocitarias, la liberación y efectos de las citocinas en la activación celular, los niveles elevados de factor tisular en las células activadas, la activación del sistema de la coagulación, la activación de linfocitos, monocitos, neutrófilos, células NK y células endoteliales, la adherencia de plaquetas a neutrófilos, monocitos y células endoteliales de la misma forma que en el SCA, la inflamación vascular con destrucción endotelial, el daño de los tejidos y el incremento del proceso inflamatorio, podríamos considerar que en la AD existen múltiples factores asociados que provocan efectos polifuncionales en el fenómeno vasooclusivo y la fisiopatogenia de la enfermedad, donde las moléculas de adhesión reguladas por diferentes citocinas tienen una importancia fundamental como vía de comunicación entre diferentes tipos celulares. Estas observaciones nos llevan a reflexionar sobre ¿Precede la inflamación vascular a la vasooclusión o la vasooclusión con su consecuente isquemia precede a la inflamación? Quizás existen 2 diferentes vías funcionales en la fisiopatogenia de la enfermedad generando mecanismos de retroalimentación entre ambas ([figura](#)), con predominio de una u otra vía en los diferentes estados de la misma que por su estrecha interrelación conformen un sistema de activación secuencial o en cascada.

### **Potencial terapéutico relacionado con las moléculas de adhesión**

El tratamiento de la AD continúa siendo primariamente paliativo en naturaleza, incluyendo la prevención (con antibióticos profilácticos en los niños, la transfusión sanguínea, el uso de la hidroxurea para evitar o minimizar los eventos oclusivos y la educación como soporte) y el tratamiento de las crisis.<sup>58-61</sup>

En la AD las crisis vasooclusivas, los eventos tromboembólicos y el síndrome torácico agudo son las más frecuentes complicaciones. El adecuado manejo de las crisis incluye la hidratación, el tratamiento analgésico intenso y la transfusión cuando hay signos de una evidente hemólisis y la anticoagulación, el ácido acetilsalicílico y el dipiridamol para los fenómenos tromboembólicos. La curación se puede lograr mediante el trasplante de células hematopoyéticas con donantes relacionados y no relacionados con adecuada compatibilidad de los antígenos del sistema HLA.<sup>59-61</sup>

La hidroxurea, al igual que el butirato y otros agentes como la eritropoyetina, solos o en combinación se están utilizando en el tratamiento de la AD considerando que el mecanismo responsable de la mejoría clínica de estos pacientes se debe solamente a la inducción de HbF con el consiguiente efecto inhibitorio sobre la falciformación y mejor evolución de la enfermedad, aunque en el caso de la hidroxurea el mecanismo de acción puede ser más complejo.<sup>62</sup> Se ha demostrado clínicamente que el uso de la hidroxurea provoca una reducción en el 80% de los episodios de síndrome torácico agudo, así como el 30% del número de hospitalizaciones por eventos dolorosos;<sup>63</sup> sin embargo, no todos los pacientes muestran esta mejoría pues su efecto sobre la producción de HbF es variable y no existe una buena correlación.<sup>63</sup> Recientemente se ha comprobado que esta droga también es efectiva por su papel inhibitorio en la expresión de las moléculas de adhesión VLA-4 y CD36 en los reticulocitos<sup>64</sup> y en la expresión de LFA-1 en monocitos, neutrófilos y linfocitos; así como se ha demostrado que en los neutrófilos de pacientes con crisis severas tratados con hidroxurea, la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> basal es cercana a la normalidad, la expresión de L-selectina es normal y no hay cambios en los niveles plasmáticos de las moléculas de adhesión solubles ICAM-1, E-selectina y L-selectina, lo cual sugiere la acción de la misma sobre la regulación de los neutrófilos activados en el fenómeno de vasooclusión.<sup>65</sup> No obstante, la frecuencia de crisis vasooclusivas no es representativa del daño orgánico acumulado en los enfermos con AD, lo cual significa que esta frecuencia no necesariamente se correlaciona con la severidad de la enfermedad y aunque es de gran importancia no debe considerarse como un parámetro absoluto de eficacia en el tratamiento.<sup>66-68</sup>

Nuevas opciones terapéuticas basadas en nuevos conocimientos biológicos relacionados con la AD se están ensayando como son: el suplemento oral de arginina en las crisis severas ya que induce la producción de óxido nítrico y reduce la densidad eritrocitaria lo cual modula la hidratación celular y la polimerización de la hemoglobina S; el propio óxido nítrico;<sup>40,62</sup> otras drogas como el clotrimazol y el magnesio para prevenir la deshidratación intracelular y bloquear los canales transportadores de cationes en la membrana eritrocitaria;<sup>60,62</sup> la inhibición con AcMos anti-P-selectina o anti sialil Lewis o sialidasa para inhibir la adherencia de los drepanocitos a las células endoteliales la que es rápidamente incrementada por acción de la trombina;<sup>29</sup> y el uso de la heparina no fraccionada que disminuye también la adhesión de los drepanocitos al endotelio y actúa probablemente sobre la interacción mediada por la P-selectina.<sup>68</sup> La sulfasalazina (salazosulfapiridina) se ha estudiado por ser un inhibidor del factor nuclear kappa B endotelial y en ratones transgénicos se ha observado que reduce la expresión en las células endoteliales circulantes de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina y su correspondiente expresión en los tejidos vasculares, así como la agregación de los drepanocitos al endotelio vascular.<sup>69,70</sup>

La profundización en el conocimiento de las interacciones adhesivas de los eritrocitos y las proteínas de la membrana endotelial se vuelve cada vez más importante en la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para prevenir y aminorar los eventos vasooclusivos en estos pacientes. Así como existen tratamientos con AcMos o péptidos para evitar la agregación plaquetaria en el SCA, es probable que en un futuro cercano, estos pacientes dispongan de inhibidores específicos para los diferentes receptores que participan en el proceso de señales que intervienen en la adhesión eritrocitaria como son las interacciones VLA-4/VCAM-1, CD36-trombospondina, LW/VLA-4, Lu/laminina y otros ya mencionados.<sup>56</sup> También el uso de inhibidores de otras moléculas de adhesión, expresadas en células hematopoyéticas y del sistema inmune, en el fenómeno inflamatorio mantenido en la fisiopatología de la AD, podría ser un área importante en el tratamiento de la enfermedad.

Por sus manifestaciones clínicas y el aumento de los marcadores séricos característicos de la inflamación como la proteína C reactiva y los niveles elevados de las moléculas de adhesión endoteliales; y sus manifestaciones en diferentes tejidos y órganos, la AD puede considerarse una enfermedad sistémica, y los conocimientos adquiridos sobre su fisiopatogenia en el que intervienen diversas células hematopoyéticas y subpoblaciones celulares del sistema inmune, así como la acción de diversas citocinas y quimocinas nos hacen plantear que en el orden funcional es una enfermedad mucho más compleja, y que durante las CVOD puede llegar a generarse una avalancha cito-hemato-inmunológica. Estas observaciones abren nuevos caminos para una politerapia integrada y racional futura que permita controlar los principales factores desencadenantes del proceso inflamatorio-oclusivo vascular de la AD.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart J, Stone PCW, Akinola NO. Monitoring the acute phase response to vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *J Clin Pathol* 1994;47: 166-9.
2. Singhal A, Doherty JF, Raynes JG, McAdam KP, Thomas PW, Serjeant BE, et al. Is there an acute-phase response in steady state sickle cell disease? *Lancet* 1993;341:651-3.
3. Hedo CC, Akenova YA, Okpala IE. Acute phase reactants and severity of homozygous sickle cell disease. *J Inter Med* 1993;233: 467-70.
4. Monnet D, Diallo I, Sangre A, Yapo AE. Clinical value of C-reactive protein, alpha 1-glycoprotein acid and transferrin assay in homozygous sickle cell disease. *Bull Soc Pathol Exot* 1993;86:282-5.
5. Akinola NO, Stevens SME, Franklin IM. Subclinical ischaemic episodes during the steady state of sickle cell anaemia. *J Clin Pathol* 1992;45:902-6.
6. Ibe BO, Kurantsin-Mills J, Usha Raj J, Lessin LS. Plasma and urinary leukotrienes in homozygous sickle cell disease: possible role in the inflammatory process. *Eur J Clin Invest* 1994;24:57-64.
7. Makis AC, Hatzimichael EC, Mavridis A, Bourantas KL. Alpha-2-macroglobulin and interleukin-6 levels in steady state sickle cell disease patients. *Acta Haematol* 2000;104:164-8.

8. Bourantas KL, Dalekos GN, Makis AC, Chaidos A, Tsiara S, Mavridis A. Acute phase proteins and interleukins in steady state sickle cell disease. *Eur J Haematol* 1998;61:49-54.
9. Richardson P, Steingart R. Acute-phase response and sickle crisis. *Lancet* 1993;341:1349.
10. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997;350:725-30.
11. Forget BG. Anemia de células falciformes y hemoglobinopatías relacionadas. En: La Fayette R, Wyngaarden JB, Smith LH, edS. *Tratado de medicina Interna*. 19<sup>th</sup> ed. Ciudad México: Interamericana; 1994. pp. 1033-9.
12. Mohamed AO, Hashim MS, Nilsson UR, Venge P. Increased in vivo activation of neutrophils and complement in sickle cell disease. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:799-803.
13. Mann D, Shumacher HR. Pseudoseptic inflammatory knee effusion caused by phagocytosis of sickled erythrocytes after fracture into knee joint. *Arthritis Rheum* 1995;38:284-7.
14. Humbert JR, Winsor EL, Githens JM, Schmitz JB. Neutrophil dysfunctions in sickle cell disease. *Biomed Pharmacoter*1990;44:153-8.
15. Fadlon E, Vordermeier S, Pearson TC, Miresluis AR, Dumonde DC, Phillips J, et al. Blood polymorfonuclear leukocytes from the majority of sickle cell patients in the crisis phase of the disease show enhanced adhesion to vascular endothelium and increased expression of CD64. *Blood* 1998;91:266-74.
16. Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Telfer M, Mcmillen MA. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood* 1998;92:2551-5.
17. Chappay O, Wautier Pepin MP, Wautier JL. Adhesion of erythrocytes to endothelium in pathological situations: a review article. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36:281-8.
18. Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997;99:2561-4.
19. Daniels G. Functional aspects of red cell antigens. *Transfus Med* 1999;13:14-35.
20. Montes RA, Eckman JR, Hsu LL, Wick TM. Sickle erythrocyte adherence to endothelium at low shear: role of shear stress in propagation of vaso-occlusion. *Am J Hematol* 2002;70:216-27.
21. Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. The pathophysiology of vascular obstruction in the sickle syndromes. *Blood Rev* 1996;10:29-44.
22. Walmet PS, Eckman JR, Wick TM. Inflammatory mediators promote strong sickle cell adherence to endothelium under venular flow conditions. *Am J Hematol* 2003;73:215-24.

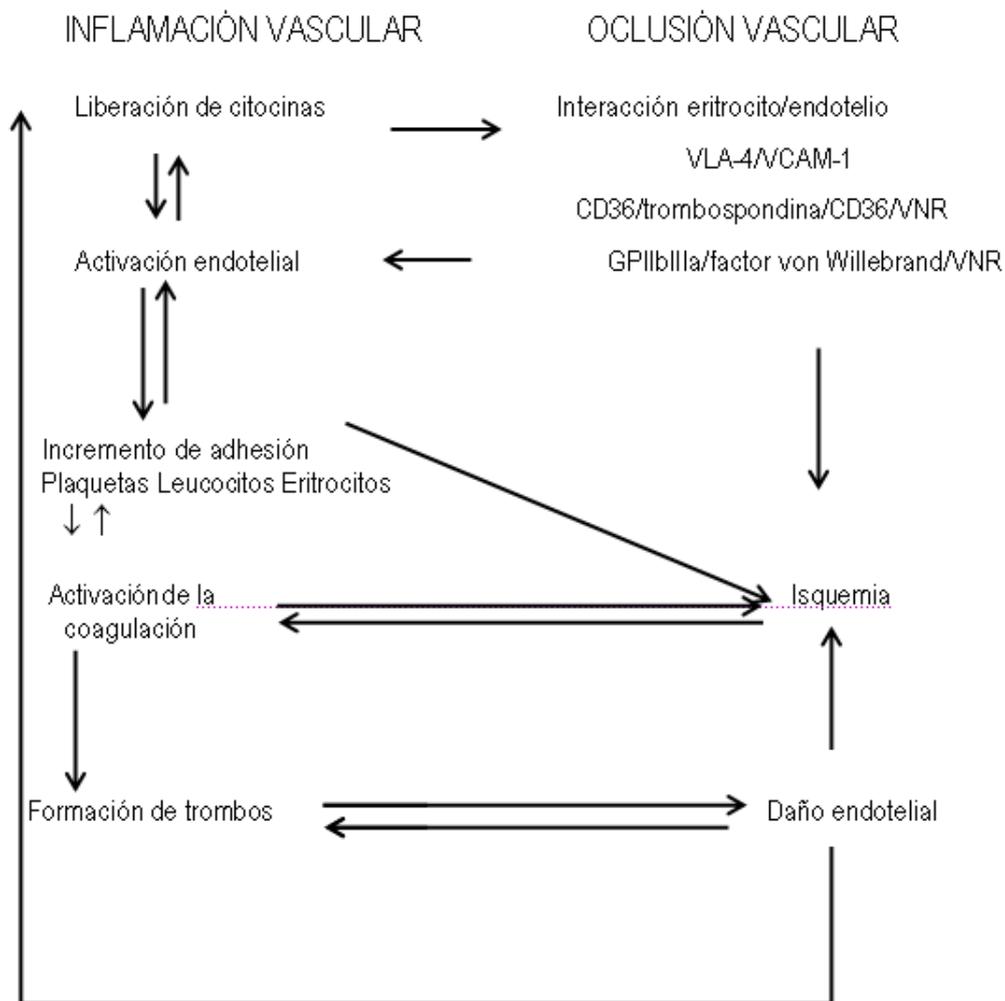
23. Moore CM, Ehlal M, Leiva LE, Sorensen RU. New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 385-403.
24. Kunz Mathews M, McLeod DS, Merges C, Cao J, Luty GA. Neutrophils and leucocyte adhesion molecules in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 684-90.
25. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1221-38.
26. Lard LR, Mul FP, de Haas M, Roos D, Duits AJ. Neutrophil activation in sickle cell disease. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 411-5.
27. Belcher JD, Marker PH, Weber JP, Hebbel RP, Vercellotti GM. Activated monocytes in sickle cell disease: a potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* 2000; 96: 2451-9.
28. Solovey AA, Solovey AN, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 2001; 97: 1937-41.
29. Duits AJ, Pieters RC, Saleh AW, van Rosmalen E, Katerberg H, Berend K, et al. Enhanced levels of soluble VCAM-1 in sickle cell patients and their specific increment during vasoocclusive crisis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81: 96-8.
30. Schnog JB, Rojer RA, Mac Gillavry MR, Ten Cate H, Brandjes DP, Duits AJ. Steady-state sVCAM-1 serum levels in adults with sickle cell disease. *Ann Hematol* 2003; 82: 109-13.
31. Duits AJ, Rojer RA, van Endt T, MacGillavry MR, ten Cate H, Brandjes DP, et al. Erythropoiesis and serum sVCAM-1 levels in adults with sickle cell disease. *Ann Hematol* 2003; 82: 171-4.
32. Okpala I, Daniel Y, Haynes R, Odoemene D, Goldman J. Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells. *Eur J Haematol* 2002; 69: 135-44.
33. Garraty G, Telen MJ, Petz LD. Red cell antigens as functional molecules and obstacles to transfusion. *Hematology* 2002; 445-62.
34. Parsons SF, Spring FA, Chasis JA, Anstee DJ. Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12: 729-45.
35. Brown MD, Wick TM, Eckman JR. Activation of vascular endothelial cell adhesion molecule expression by sickle blood cells. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001; 20: 47-72.
36. Benkerrou M, Delarche C, Brahimi L, Fay M, Vilmer E, Elion J, et al. Hydroxyurea corrects the dysregulated L-selectin expression and increased H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of polymorphonuclear neutrophils from patients with sickle cell anemia. *Blood* 2002; 99: 2297-303.
37. Donadi EA, Falcao RP. Are the changes of lymphocytes subsets in sickle cell anemia due to the loss of splenic function? *Acta Haematol* 1988; 80: 91-4.

38. Rivero R, Macías C, del Valle L, Lorigados L, Inclán G, Espinosa E, et al. Inmunodeficiencia celular asociada a la anemia drepanocítica. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 1991;7:80-7.
39. Glassman AB. Lymphocyte blast transformation and peripheral lymphocyte percentages in patients with sickle cell disease. *Am Clin Lab Sci* 1980;10:9-17.
40. Hedro C, Akenova Y, Okpala I, Salimonu L. Serum immunoglobulin (G, A and M) classes and IgG subclasses in sickle cell anaemia. *APMIS* 1993;101:353-7.
41. Kaplan J, Sarmaik SH, Levy J. Transfusion induce immunologic abnormalities not related to AIDS virus. *N Engl J Med* 1985;313:1227.
42. Falcao RP, Donadi EA. Infection and immunity in sickle cell disease. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1989;35:70-4.
43. González-Amaro R, Sánchez- Madrid F. Cell Adhesion Molecules: Selectins and Integrins. *Crit Rev Immunol* 1999;19:389-429.
44. Rivero RA, Aranda RE, Cruz C, Lorigados LC, Hernández P. Subpoblaciones de linfocitos T en la anemia drepanocítica. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemot* 1986;2:90-92.
45. Rivero R, Macías C, del Valle L, Lorigados L, Inclán G, Aranda RE, et al. Alteraciones inmunológicas en la anemia drepanocítica. *Sangre* 1991;36:15-20.
46. Rivero R, Macías C, del Valle L, Lorigados L, Inclán G, Espinosa E, et al. Inmunodeficiencia celular asociada a la anemia drepanocítica. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 1991;7:80-7.
47. Von Andrian UH, Mackay CR. Advances in Immunology: T Cell Function and Migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343:1020-34.
48. Bianchi G, Sironi M, Ghibaudi E, Selvaggini C, Elices M, Allavena P, et al. Migration of natural killer cells across endothelial cell monolayers. *J Immunol* 1993;151:5135-44.
49. Allavena P, Bianchi G, Paganin C, Giardina G, Mantovani A. Regulation of adhesion and transendothelial migration of natural killer cells. *Nat Immun* 1996-97;15:107-16.
50. Macías C, Ballester JM, Hernández P. Expression and functional activity of the very late activation antigen-4 molecule on human natural killer cells in different states of activation. *Immunology* 2000;100:77-83.
51. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. New information on the pathophysiology of atherosclerosis. *Lijec Vjesn* 2001;123:26-31.
52. Dover GJ. SS disease is not a single gene disorder. *Blood* 2002;100:4255-8.
53. Taylor VI JG, Tang DC, Savage ShA, Leitman SF, Heller SI, Serjeant GR et al. Variants in the VCAM-1 gene an drisk for symptomatic stroke in sickle cell disease. *Blood* 2002;100:4303-9.

54. Telen MJ. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Semin Hematol* 2000;37:130-42.
55. Belfield H, Green CA, James J, Forbes B, Massey E, Hones J, et al. Elevated expression of Lutheran and LW glycoproteins on red cell and erythroid precursors in haemoglobin SC disease. *Transfus Med* 2002;12:20.
56. Luty GA, Taomoto M, Cao J, McLeod DS, Vanderslice P, McIntyre BW, et al. Inhibition of TNF $\alpha$  induced sickle RBC retention in retina by a VLA4 antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1349-55.
57. Yamaja BN, Surekha S, Kolkarni M, Stuart J. Role of erythrocyte phosphatidylserine in sickle red cell endothelial adhesion. *Blood* 2002;99:1564-71.
58. Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs* 2002; 62:1143-72.
59. Mankad VN. Exciting new treatment approaches for pathophysiologic mechanisms of sickle cell disease. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001;20:1-13.
60. Rezaei Kalantari H. How I treat...sickle cell anemia: current therapies. *Rev Med Liege* 2001;56:671-5.
61. Saleh AW, Hillen HF. Pharmacological induction of foetal haemoglobin synthesis in sickle-cell disease. *Neth J Med* 1997;51:619-78.
62. Rogers ZR. Hydroxyurea therapy for diverse pediatric populations with sickle cell disease. *Semin Hematol* 1997;34:42-7.
63. Saleh AW, Hillen HF, Duits AJ. Levels of endothelial, neutrophil and platelet-specific factors in sickle cell anemia patients during hydroxyurea therapy. *Acta Haematol* 1999;102:31-7.
64. Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M, Test S, et al. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood* 1997;89:2554-9.
65. Benkerrou M, Delarche C, Brahimi L, Fay M, Vilmer E, Elion J, et al. Hydroxyurea corrects the dysregulated L-selectin expression and increased H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of polymorphonuclear neutrophils from patients with sickle cell anemia. *Blood* 2002;99:2297-303.
66. Schnog JJ, Lard LR, Rojer RA, Van der Dijs FP, Muskiet FA, Duits AJ. New concepts in assessing sickle cell disease severity. *Am J Haematol* 1998;58:61-6.
67. Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. *Lancet* 2002;360:629-31.
68. Matsui NM, Varki A, Embury SH. Heparin inhibits the flow adhesion of sickle red blood cells to P-selectin. *Blood* 2002;100:3790-6.
69. Solovey AA, Solovey AN, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 2001;97:1973-41.
70. Telen MJ. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Semin Hematol* 2000;37:130-42.

*DraC. Consuelo Macías Abraham.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. E-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)

Sitio Web: [www.sld.cu/sitios/ih](http://www.sld.cu/sitios/ih)



**Fig.** Vías funcionales de inflamación y oclusión vascular en la fisiopatogenia de la anemia drepanocítica.